

Эффективность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью

А.Н. ШАНДИН¹, к.м.н. Е.В. НАГАЕВА, проф. В.А. ПЕТЕРКОВА, акад. И.И. ДЕДОВ

The efficacy and safety of recombinant growth hormone in children with idiopathic short stature (two-year experience)

A.N. SHANDIN, E.V. NAGAEVA, V.A. PETERKOVA, I.I. DEDOV

НИИ детской эндокринологии Эндокринологического научного центра, Москва

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 гг.». Оценивали эффективность и безопасность терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР) у детей с идиопатической низкорослостью, а также анализировали факторы, влияющие на эффективность терапии. Проведено обследование 93 пациентов с идиопатической низкорослостью в возрасте от 3 до 12 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (n=38) получала рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут, 2-я (n=18) — в дозе 0,05 мг/кг/сут, 3-я (n=37) — контрольная. Длительность терапии составляла 6 мес у 56 детей, 12 мес — у 41, 18 мес — у 24 и 24 мес — у 18. На фоне лечения оценивали изменения костного возраста, динамику уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), показателей углеводного, липидного, фосфорно-кальциевого обмена, а также функции печени, почек и щитовидной железы. На 1-м году лечения скорость роста повысилась с $4,5 \pm 1,2$ до $7,9 \pm 1,5$ см/год (при дозе 0,033 мг/кг/сут) и до $9,1 \pm 1,5$ см/год (0,05 мг/кг/сут), на 2-м году терапии скорость роста составляла $7,1 \pm 1,4$ и $7,9 \pm 1,6$ см/год соответственно. При этом наблюдалось значительное улучшение ростовых показателей. Δ SDS роста за 1 год терапии составила $0,56 \pm 0,28$ (0,033 мг/кг/сут) и $0,71 \pm 0,22$ (0,05 мг/кг/сут), за 2 года лечения суммарная Δ SDS роста составила $0,94 \pm 0,29$ и $1,06 \pm 0,67$ соответственно. В контрольной группе скорость роста и степень отставания в росте существенно не изменились. Выявлены корреляционные взаимосвязи скорости роста на фоне лечения с возрастом начала терапии ($r = -0,28$, $p = 0,045$; $n = 56$) и дозой рГР ($r = 0,32$, $p = 0,043$; $n = 41$), а также Δ SDS роста с возрастом начала терапии ($r = -0,50$, $p = 0,0002$; $n = 56$). Через 6 мес результатом лечения стало достижение границ нормального роста (> -2 SDS) у 21% детей, через 1 год — у 30% и через 2 года — у 37%. В то же время в контрольной группе нормализации роста не наблюдалось ни у одного ребенка. У части детей наблюдалось ускорение темпов костного созревания, однако прогнозируемый рост (по Bayley—Pinneau) улучшился. Уровень ИФР-1 на фоне лечения значительно повысился, оставаясь в пределах нормальных значений, корреляции между ним и эффективностью терапии не получено. Не наблюдалось значимых изменений со стороны показателей углеводного, липидного, фосфорно-кальциевого обмена, а также функции печени, почек и щитовидной железы. Таким образом, ростостимулирующая терапия рГР у детей с идиопатической низкорослостью в расчетных дозах 0,033—0,05 мг/кг/сут значительно повышает скорость роста и улучшает ростовые показатели. Главными факторами, определяющими эффективность терапии, являются возраст начала лечения и расчетная доза рГР.

Ключевые слова: рост, идиопатическая низкорослость, терапия гормоном роста, конституциональная задержка роста, семейная низкорослость.

This study was designed to evaluate the efficacy and safety of the treatment of children with idiopathic short stature using recombinant growth hormone (rGH); in addition, the factors influencing its therapeutic efficiency were analysed. A total of 93 patients aging from 3 to 12 years were available for the observation. They were divided into three groups. The children in group 1 (n=38) were given rGH at a dose of 0.033 mg/kg/24 hours and in group 2 (n=18) at 0.05 mg/kg/24 hr; the control group 3 was comprised of 37 children. The duration of therapy was 6 months in 56 children, 12 months in 41, 18 months in 24, and 24 months in 18 children. The end points of the study were bone age variations; dynamics of insulin-like growth factor-1 levels; characteristics of carbohydrate, lipid, and phosphorus-calcium metabolism; hepatic, renal, and thyroid function. The growth rate within the first year after the onset of the treatment increased from 4.5 ± 1.2 to 7.9 ± 1.5 cm/year in group 1 (0.033 mg/kg/24 hours) and from 9.1 ± 1.5 cm/year in group 2 (0.05 mg/kg/24 hr). In the second year, the growth rate under effect of the same GH doses was 7.1 ± 1.4 and 7.9 ± 1.6 cm/year respectively. The total growth rate Δ SDS for the first year of therapy was 0.56 ± 0.28 (0.033 mg/kg/24 hr) and 0.71 ± 0.22 (0.05 mg/kg/24 hr), the respective Δ SDS values in the second year were 0.94 ± 0.29 and 1.06 ± 0.67 . Neither the growth rate nor the failure to thrive changed significantly in the control group. The growth rate in the treated children correlated with their age at the onset of therapy ($r = -0.28$, $p = 0.045$; $n = 56$) and the dose of GH ($r = 0.32$, $p = 0.043$; $n = 41$); in addition, there was correlation between the growth rate Δ SDS values and the age at the onset of therapy ($r = -0.50$, $p = 0.0002$; $n = 56$). 21% of the children reached the normal growth range ($> -2\Delta$ SDS) 6 months after the beginning of therapy, 30% and 37% after 1 and 2 years respectively. None of the patients in the control group showed the normal growth. Some of them underwent accelerated bone maturation, and their growth prognosis (calculated according to Bayley—Pinneau) was improved. The IGF-1 level in the treated patients increased within the normal range but did not correlate with the efficacy of therapy. Nor were apparent changes recorded in the characteristics of carbohydrate, lipid, and phosphorus-calcium metabolism. It is concluded that the growth-stimulating treatment of children with idiopathic short stature using rGH at a dose range from 0.033 to 0.05 mg/kg/24 hours significantly increased the growth rate and dynamics. The main factors determining the therapeutic efficacy of rGH are the age of the patients at which the treatment is initiated and the calculated rGH dose.

Key words: growth, idiopathic short stature, therapy with growth hormone, constitutional growth retardation, familial short stature.

Причинами отставания ребенка в росте могут быть хронические системные заболевания, эндокри-

нопатии, недостаточность питания, хромосомные нарушения и др. Однако, несмотря на все расши-

ряющиеся диагностические возможности, в большинстве случаев причину отставания определить так и не удается. Идиопатическая низкорослость представляет собой не определенную нозологию или диагноз, а собирательное понятие, включающее все случаи отставания в росте (как патологию, так и варианты нормального развития), при котором исключены все возможные причины. Проблема ее диагностики и лечения является предметом постоянных споров и дискуссий. В 2008 г. был опубликован международный консенсус по диагностике и тактике ведения идиопатической низкорослости, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: общества по изучению гормона роста, общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов [1]. Основные положения этого документа, включая современную классификацию, а также рекомендации по диагностике и подробное обсуждение ростостимулирующей терапии, описаны нами ранее [2].

Настоящая работа отражает собственный двухлетний опыт применения рекомбинантного гормона роста (рГР) у детей с идиопатической низкорослостью с оценкой ее эффективности и безопасности, а также анализом факторов, влияющих на эффективность терапии.

Материал и методы

Группа обследуемых включала 93 пациента с идиопатической низкорослостью, наблюдавшихся в ЭНЦ в период с 2005 по 2009 г. Критериями включения были: рост менее -2 SDS, возраст от 3 до 12 лет, костный возраст до 10 лет, допубертатный статус, нормальные длина и масса тела при рождении (> -2 SD соответственно сроку гестации), отсутствие диспропорций телосложения, отсутствие хронических системных заболеваний и пороков развития, нормальный кариотип (у девочек), отсутствие синдромальной патологии, отсутствие недостаточности питания, исключение дефицита соматотропного гормона (СТГ) (пик выброса СТГ на стимуляции > 10 нг/мл). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. У родителей всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Лечение включало ежедневные подкожные инъекции рГР («Нордитропин-НордиЛет», «Сайзен», «Растан») в вечернее время (20–22 ч). Для изучения зависимости эффективности терапии от получаемой дозы все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут, 2-я — в дозе 0,05 мг/кг/сут и 3-я — контрольная (без терапии). Повторные визиты проводились через 6, 12, 18 и 24 мес лечения. Эффективность терапии оценивалась по изменению скорости роста (в см/год и в SDS), дина-

мике SDS роста (Δ SDS роста), а также по динамике костного созревания и прогнозируемого роста. Безопасность терапии оценивалась по изменению уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР 1), показателей углеводного (глюкоза, инсулин, HbA1c), липидного (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды), фосфорно-кальциевого (ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза) обмена, а также показателей функции печени (АлАТ, АсАТ, общий белок), почек (креатинин, мочевины) и щитовидной железы (свободный Т4, ТТГ).

Рост детей измерялся с помощью механического ростомера (Harpender stadiometer, Holtain Ltd, UK) с точностью до 0,1 см. Параметры физического развития (рост, скорость роста), выраженные в SDS, оценивали по британским стандартам [3]. Пропорциональность телосложения оценивали, вычисляя отношение роста сидя к общему росту по стандартам [4]. Оценка длины и массы тела при рождении проводилась по стандартам [5].

Целевой (генетически прогнозируемый) рост рассчитывался по формуле: (рост отца+рост матери ± 13 см)/2. Классификация идиопатической низкорослости на семейную и несемейную формы проводилась на основе международного консенсуса [6, 7]. Диагноз «семейной низкорослости» выставлялся при наличии низкорослых родственников (рост менее $-1,5$ SDS, что у мужчин составляет менее 165 см, у женщин — менее 154 см).

Костный возраст оценивался по методу Greulich—Pyle [8]. Динамика костного созревания оценивалась как изменение костного возраста за определенный период времени (1 и 2 года). Прогнозируемый рост рассчитывался по методу Bayley—Pinneau [8].

Стадия пубертата оценивалась по методу Tanner [9], размер яичек у мальчиков определялся с помощью орхидометра Prader. Допубертатным состоянием считались размер яичек менее 4 мл у мальчиков и стадия развития молочных желез В1 у девочек.

У всех детей был исключен СТГ-дефицит с помощью одной (клонидин) или двух (клонидин, инсулин) стимуляционных проб с максимальным выбросом хотя бы на одной из проб более 10 нг/мл.

Уровень ИФР-1 в крови измеряли с помощью коммерческого набора методом РИА. SDS ИФР-1 рассчитывали по методу Löffqvist [10] по формуле: $(Y - Y')/SE$, где Y — $\log$ значений ИФР-1 пациента, Y' — $\log$ средних значений ИФР-1 для данного хронологического возраста и пола, $SE=0,1373$. Для допубертатных мальчиков (до 14 лет) и девочек (до 8 лет) $Y'=1,8010+(0,0325 \times \text{возраст})$, для допубертатных девочек (от 9 до 14 лет) $Y'=1,8010+(0,0325 \times \text{возраст})+(0,0089 \times \text{возраст})$.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Данные приведены в виде $M \pm SD$

(min—max), где М — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, min — минимальное значение, max — максимальное значение. Количественные данные проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро—Уилка. При анализе параметрических данных использовали Т-тест, при непараметрическом распределении для анализа различий данных применялись критерий Вилкоксона для связанных групп и критерий Манна—Уитни для несвязанных групп. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Выявление корреляционной зависимости проводилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Средний хронологический возраст на момент начала терапии составлял $8,1 \pm 2,7$ года (3,4—12 года), костный возраст — $5,1 \pm 2,5$ года (1,5 года — 10 лет). На момент начала и окончания исследования все дети находились в допубертатном состоянии. Большинство детей имели выраженное отставание в росте (средний SDS роста $(-2,96 \pm 0,65)$) и низкую скорость роста (средний SDS скорости роста $(-1,54 \pm 1,39)$). Процентное соотношение семейных и несемейных вариантов во всех группах было примерно равным 1:1. Средний SDS ИФР-1 равнялся $(-1,58 \pm 1,44)$ ($-4,69$ — $2,09$). Группы статистически не отличались по хронологическому и костному возрасту, степени отставания в росте (SDS роста), скорости роста (абсолютной и SDS), семейному анамнезу (целевому росту, росту отца и матери), прогнозируемому росту (по Bayley—Pinneau), уровням СТГ (базальному и стимулированному) и ИФР-1.

Анализ эффективности терапии. Эффективность терапии оценивалась по изменению скорости роста (в см/год и в SDS), а также по динамике SDS роста (Δ SDS роста) (табл. 2, 3, 4; рис. 1).

В группах, получавших лечение, отмечалось статистически значимое увеличение абсолютной и относительной скорости роста (по сравнению как с исходными значениями, так с контрольной группой). В среднем скорость роста на 1-м году лечения повысилась с $4,5 \pm 1,2$ до $7,9 \pm 1,5$ (в 1-й группе) и до $9,1 \pm 1,5$ см/год (во 2-й). На 2-м году терапии отмечалось небольшое снижение темпов роста ($7,1 \pm 1,4$ и $7,9 \pm 1,6$ см/год соответственно). Тем не менее скорость роста была больше исходной и в группе контроля. В контрольной группе на протяжении 2 лет наблюдения скорость роста достоверно не изменилась.

Увеличение скорости роста способствовало уменьшению степени отставания в росте. Суммарная прибавка SDS роста (Δ SDS роста) за 1 год терапии составила $0,56 \pm 0,28$ (в 1-й группе) и $0,71 \pm 0,22$ (во

Таблица 1. Базальные характеристики детей с импатической низкорослостью

Показатель	На лечении ГР			Группа контроля (n=37)	p
	общая группа (n=56) (41 мальчик и 15 девочек) 2,7:1	1-я группа (n=38) (29 мальчиков и 9 девочек) 3,2:1	2-я группа (n=18) (12 мальчиков и 6 девочек) 2:1		
n=93 (76 мальчиков и 17 девочек) 4,5:1					
Хронический возраст, годы	$8,1 \pm 2,7$ (3,4—12,0)	$7,9 \pm 2,7$ (3,4—12,0)	$8,5 \pm 2,8$ (4,0—12,0)	$8,0 \pm 3,0$ (4,0—12,0)	$p > 0,05$
Костный возраст, годы	$5,1 \pm 2,5$ (1,5—10,0)	$5,0 \pm 2,4$ (1,5—10,0)	$5,2 \pm 2,6$ (2,0—10,0)	$5,6 \pm 3,7$ (2,0—10,0)	$p > 0,05$
SDS роста	$-2,96 \pm 0,65$ (-4,67—-2,00)	$-2,94 \pm 0,67$ (-4,67—-2,00)	$-3,00 \pm 0,62$ (-4,63—-2,20)	$-2,95 \pm 0,59$ (-4,87—-2,12)	$p > 0,05$
SDS целевого роста	$-0,95 \pm 1,05$ (-3,12—1,84)	$-1,02 \pm 1,06$ (-3,12—1,84)	$-0,78 \pm 1,02$ (-2,84—1,51)	$-0,95 \pm 0,82$ (-2,90—0,61)	$p > 0,05$
SDS роста отца	$-0,84 \pm 1,04$ (-2,96—1,55)	$-0,91 \pm 1,01$ (-2,96—1,55)	$-0,71 \pm 1,11$ (-2,96—1,55)	$-0,79 \pm 1,03$ (-2,96—1,55)	$p > 0,05$
SDS роста матери	$-1,12 \pm 1,49$ (-4,02—2,13)	$-1,21 \pm 1,59$ (-4,02—1,97)	$-0,92 \pm 1,28$ (-2,37—2,13)	$-1,20 \pm 1,05$ (-3,32—1,30)	$p > 0,05$
Семейная/несемейная форма	29/27	20/18	9/9	18/19	$p > 0,05$
Прогнозируемый рост (SDS)	$-1,54 \pm 1,23$ (-3,46—0,66) n=21	$-1,57 \pm 1,32$ (-3,46—0,66) n=14	$-1,54 \pm 1,23$ (-3,02—0,20) n=7		$p > 0,05$
Скорость роста, см/год	$4,5 \pm 1,2$ (2,0—8,0)	$4,5 \pm 0,9$ (2,6—6,8)	$4,5 \pm 1,5$ (2,0—8,0)	$4,5 \pm 1,2$ (2,0—7,0)	$p > 0,05$
SDS скорости роста	$-1,54 \pm 1,39$ (-4,92—1,15)	$-1,59 \pm 1,30$ (-4,92—0,72)	$-1,46 \pm 1,57$ (-4,33—1,15)	$-1,61 \pm 1,43$ (-4,40—1,39)	$p > 0,05$
СТГ max, нг/мл	$22,0 \pm 13,7$ (10,0—79,4)	$22,8 \pm 15,3$ (10,0—79,4)	$20,1 \pm 9,2$ (10,1—44,5)	$20,1 \pm 9,2$ (10,1—44,6)	$p > 0,05$
СТГ базальный, нг/мл	$1,84 \pm 3,64$ (0,05—24,0)	$1,88 \pm 4,25$ (0,05—24,0)	$1,77 \pm 1,57$ (0,08—4,6)	$1,28 \pm 1,53$ (0,05—4,8)	$p > 0,05$
ИФР-1 (SDS)	$-1,58 \pm 1,44$ (-4,69—2,09) n=52	$-1,51 \pm 1,49$ (-4,19—2,09) n=35	$-1,65 \pm 1,38$ (-4,69—1,29) n=17	$-1,60 \pm 1,41$ (-3,69—2,12) n=32	$p > 0,05$

Таблица 2. Динамика абсолютной скорости роста (см/год) на фоне терапии рГР

Группа	До лечения	6 мес лечения	12 мес лечения	18 мес лечения	24 мес лечения
1-я (0,033 мг/кг/сут)	4,5±0,9	8,5±1,7* $p_{1-0}=0,00000$	7,9±1,5* $p_{1-0}=0,00000$	7,7±0,6* $p_{1-0}=0,00045$	7,1±1,4* $p_{1-0}=0,002$
2-я (0,05 мг/кг/сут)	4,5±1,5	8,9±1,7* $p_{2-0}=0,00000$	9,1±1,5* $p_{2-0}=0,000082$	7,7±1,9 $p_{2-0}=0,054$	7,9±1,6 $p_{2-0}=0,057$
Контрольная	4,5±1,2	5,2±1,9 $p_{K-0}>0,05$	4,4±1,4 $p_{K-0}>0,05$	4,7±1,9 $p_{K-0}>0,05$	4,0±1,7 $p_{K-0}>0,05$
Достоверность различий между группами	$p_{1-K}>0,05$ $p_{2-K}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,00001$ $p_{2-K}=0,000031$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,00000$ $p_{2-K}=0,00000$ $p_{1-2}=0,038*$	$p_{1-K}=0,0022$ $p_{2-K}=0,024$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,00002$ $p_{2-K}=0,003$ $p_{1-2}>0,05$

Примечание. p_{1-0} , p_{2-0} и p_{K-0} — разница с исходным значением в 1-й, 2-й и контрольной группе соответственно p_{1-K} и p_{2-K} — разница с контрольной группой в 1-й и 2-й группе, p_{1-2} — разница между 1-й и 2-й группами. * — достоверность различий.

Таблица 3. Динамика относительной скорости роста (SDS) на фоне терапии рГР

Группа	До лечения	6 мес лечения	12 мес лечения	18 мес лечения	24 мес лечения
1-я (0,033 мг/кг/сут)	-1,59±1,30	3,26±2,07* $p_{1-0}=0,00000$	2,54±1,68* $p_{1-0}=0,00000$	2,12±1,66* $p_{1-0}=0,000016$	1,25±1,62* $p_{1-0}=0,0069$
2-я (0,05 мг/кг/сут)	-1,46±1,57	3,35±2,29* $p_{2-0}=0,000001$	3,22±2,01* $p_{2-0}=0,00013$	2,23±2,98* $p_{2-0}=0,047$	2,84±1,83* $p_{2-0}=0,027$
Контрольная	-1,61±1,43	-0,91±1,99 $p_{K-0}>0,05$	-1,37±1,70 $p_{K-0}>0,05$	-1,04±2,06 $p_{K-0}>0,05$	-2,23±1,54 $p_{K-0}>0,05$
Достоверность различий между группами	$p_{1-K}>0,05$ $p_{2-K}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,000003$ $p_{2-K}=0,000087$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,00000$ $p_{2-K}=0,00000$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,00046$ $p_{2-K}=0,047$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,000001$ $p_{2-K}=0,000012$ $p_{1-2}>0,05$

Таблица 4. Улучшение ростовых показателей (Δ SDS роста) на фоне терапии рГР

Группа	6 мес лечения	12 мес лечения	18 мес лечения	24 мес лечения
Контрольная	0,02±0,19	-0,04±0,20	-0,01±0,25	0,01±0,28
1-я (0,033 мг/кг/сут)	0,34±0,18	0,56±0,28	0,76±0,33	0,94±0,29
2-я (0,05 мг/кг/сут)	0,41±0,18	0,71±0,22	1,01±0,41	1,06±0,67
Достоверность различий между группами	$p_{1-K}=0,000037$ $p_{2-K}=0,000036$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,00000$ $p_{2-K}=0,000000$ $p_{1-2}=0,089$	$p_{1-K}=0,000006$ $p_{2-K}=0,000082$ $p_{1-2}>0,05$	$p_{1-K}=0,00000$ $p_{2-K}=0,000008$ $p_{1-2}>0,05$

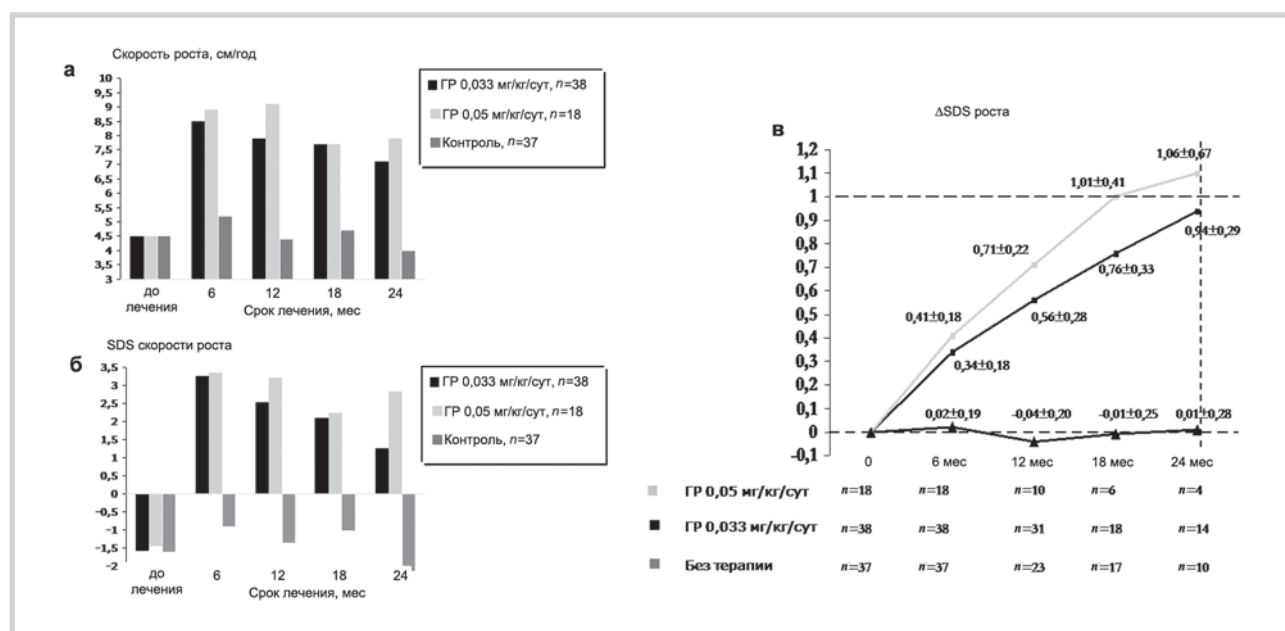


Рис. 1. Динамика абсолютной (см/год) и относительной (SDS) скорости роста, а также улучшение ростовых показателей (Δ SDS роста) на фоне терапии рГР.

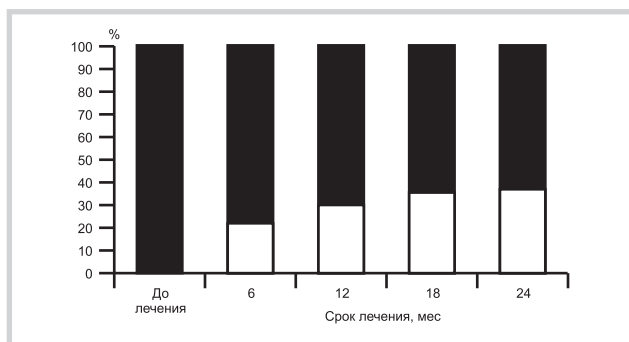


Рис. 2. Нормализация роста у детей с идиопатической низкорослостью на фоне терапии рГР.

2-й). За 2 года лечения суммарная Δ SDS роста составила $0,94 \pm 0,29$ и $1,06 \pm 0,67$ соответственно. В группе контроля степень отставания в росте не улучшилась ($-0,04 \pm 0,20$ за 1 год и $0,01 \pm 0,28$ за 2 года).

Результатом терапии стало достижение нормального роста (> -2 SDS) у 21% детей через 6 мес лечения, у 30% через 1 год и у 37% через 2 года лечения. В то же время в контрольной группе нормализации роста не наблюдалось ни у одного ребенка (рис. 2).

Факторы, влияющие на эффективность терапии. Оценивали следующие возможные факторы, влияющие на эффективность терапии рГР у детей с идиопатической низкорослостью: доза рГР, возраст начала лечения, исходный уровень ИФР-1 и семейный анамнез.

Лечение у детей, получавших более высокую дозу рГР, было более эффективно. Однако в силу большой гетерогенности идиопатической низкорослости полученные различия между группами были не всегда достоверны. Корреляционная зависимость эффективности терапии от дозы рГР наблюдалась только при анализе абсолютной скорости роста через 1 год лечения ($r=0,32$, $p=0,043$; $n=41$). В обеих группах, независимо от получаемой дозы препарата, отмечался большой диапазон ответа на лечение (от высокой эффективности до полной нечувствительности).

Возраст начала лечения оказался более важным прогностическим фактором (рис. 3). Так, наблюдалась его обратная корреляционная связь с Δ SDS роста через 6 мес ($r=-0,50$, $p=0,00024$; $n=56$), 12 мес ($r=-0,45$, $p=0,0029$; $n=41$), 18 мес ($r=-0,68$, $p=0,0013$; $n=24$) и 24 мес терапии ($r=-0,51$, $p=0,032$; $n=18$).

Достоверных данных о влиянии исходного уровня ИФР-1 на эффективность терапии получено не было, вероятно, из-за большой гетерогенности идиопатической низкорослости.

При проведении корреляционного анализа какой-либо зависимости эффективности лечения от наличия или отсутствия отягощенного семейного анамнеза (SDS целевого роста) не получено. Эффективность лечения у детей с семейной и не-

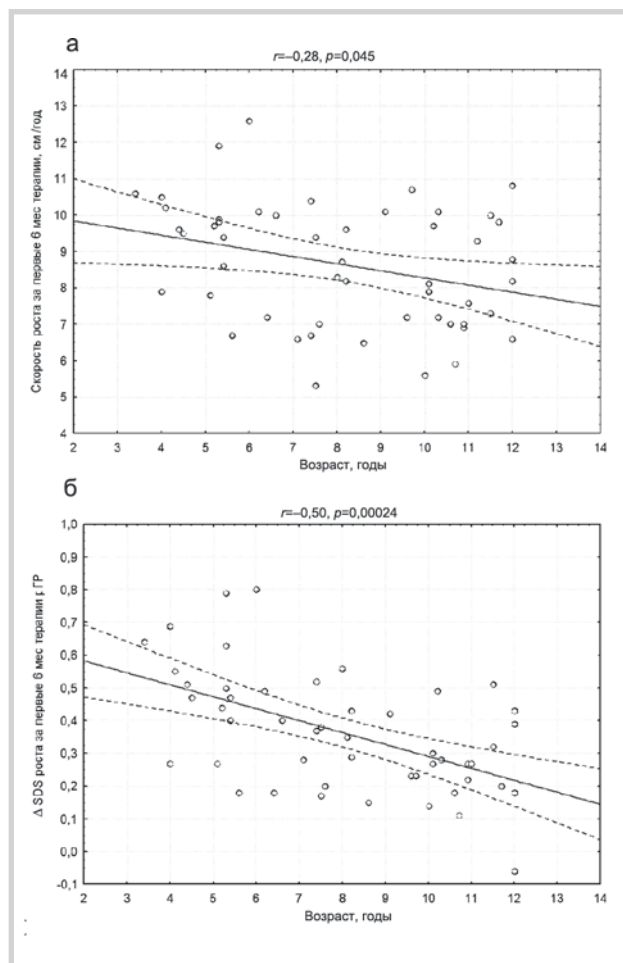


Рис. 3. Факторы, влияющие на эффективность терапии рГР у детей с идиопатической низкорослостью.

Обратная корреляционная зависимость скорости роста от возраста начала терапии (а), а также Δ SDS роста от возраста начала терапии (б).

семейной формами низкорослости достоверно не различалась.

Влияние терапии рГР на темпы костного созревания и ростовой прогноз. Сравнивали динамику костного созревания у 35 детей на лечении (25 детей получали рГР в дозе $0,033$ мг/кг/сут и 10 детей — $0,05$ мг/кг/сут) и 6 детей без терапии. На момент начала терапии костный возраст составлял в среднем $5,1 \pm 2,5$ года (1,5—10 лет) и $7,3 \pm 2,6$ года (3—12 лет) на момент прекращения. Все дети на момент окончания лечения оставались допубертатными.

На 1-м году терапии ускорение костного созревания (в 1,5—2 раза) наблюдалось у 10 детей ($0,033$ мг/кг/сут — $n=7$; $0,05$ мг/кг/сут — $n=3$), у 25 детей темпы костного созревания не изменились ($0,033$ мг/кг/сут — $n=18$; $0,05$ мг/кг/сут — $n=7$). Интересно, что в группе контроля из 6 детей темпы костного созревания не изменились у 5 детей (у 1 ребенка наблюдалось ускорение костного созревания в 1,5 раза).

Зависимости темпов костного созревания от получаемой дозы препарата выявлено не было. Однако выявлена корреляционная зависимость динамики костного созревания от степени отставания в росте ($r=0,37$, $p=0,03$; $n=35$), исходного хронологического ($r=0,46$, $p=0,005$; $n=35$) и костного возраста ($r=0,35$, $p=0,038$; $n=35$) (рис. 4, а–в). Таким образом, ускорение костного созревания наблюдалось у детей старшего возраста и с меньшей степенью отставания в росте.

При анализе динамики прогнозируемого роста (по методу Bauley—Pinneau) в группе из 21 ребенка выявлена тенденция к его улучшению через 1 год лечения ($p=0,074$; $n=12$) и достоверное улучшение ростового прогноза через 2 года терапии ($p=0,025$; $n=5$) (рис. 4, г).

Динамика уровня ИФР-1 на фоне лечения. На фоне терапии рГР отмечалось достоверное увеличение

уровня ИФР-1 в крови (рис. 5). При этом средний уровень ИФР-1 на протяжении всей терапии находился в пределах нормальных значений. Интересно, что не отмечалось зависимости между степенью увеличения ИФР-1 и дозой рГР, хотя средние показатели SDS ИФР-1 у детей, получавших рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут, были несколько больше (статистически незначимо) (табл. 5). Корреляционной взаимосвязи уровня ИФР-1 на терапии и эффективности лечения (скорость роста, SDS скорости роста, Δ SDS роста) получено не было.

Динамика биохимических параметров. Динамика биохимических параметров, изучавшихся на фоне лечения, приведена в табл. 6.

На фоне терапии рГР не отмечалось достоверного изменения показателей липидного обмена (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, индекс атерогенности), а также параметров функции печени

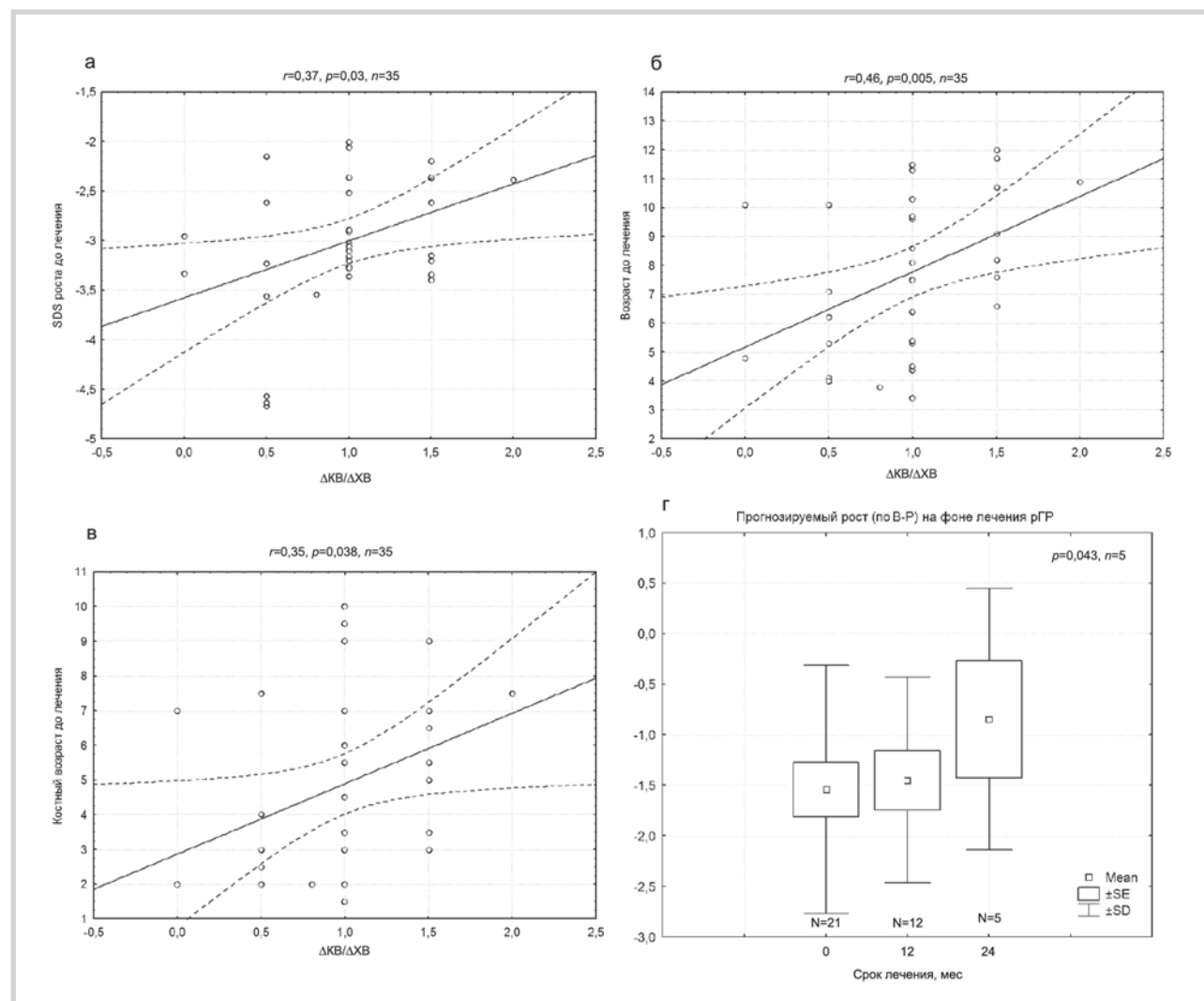


Рис. 4. Корреляционная зависимость темпов костного созревания от SDS роста до лечения (а) исходных паспортного (б) и костного возраста (в), а также динамика прогнозируемого роста (по Bauley—Pinneau) на фоне терапии рГР (г).

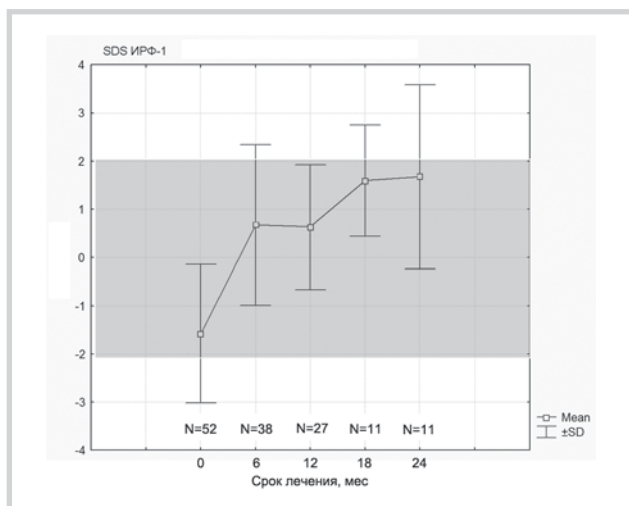


Рис. 5. Динамика уровня ИФР-1 (SDS) на фоне терапии рГР.

(АлАТ, АсАТ, общий белок). Показатели функции щитовидной железы (свободный Т4, ТТГ), а также функции почек (креатинин, мочевины) на фоне лечения также оставались стабильно нормальными (данные не представлены).

При анализе показателей углеводного обмена не выявлено значимых изменений уровня глюкозы, инсулина и индекса Каро. Вместе с тем необходимо отметить, что средние значения этих показателей на терапии были выше исходных, оставаясь в пределах нормальных значений. На фоне лечения выявлено повышение среднего уровня HbA1c с 5,3 до 5,5% на 1-м году и до 5,4% на 2-м году терапии, однако достоверные отличия получены лишь на 1-м году лечения ($p=0,024$; $n=24$). Повышение уровня HbA1c выше нормы наблюдалось у 2 детей, получавших рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут в течение 6 мес. У 1 мальчика HbA1c повысился с 5,3 до 6,1%, еще у 1 — с 5,6 до 6,4 (норма до 6,0). При этом у обоих детей гликемия натощак, а также результаты орального глюкозотолерантного теста были в пределах нормы. У первого ребенка терапия была продолжена в той же дозе, и через 6 мес уровень HbA1c самостоятельно снизился до 5,9%. У второго ребенка терапия была прекращена и через 6 мес после этого наблюдалось снижение HbA1c до 5,9%.

При анализе состояния фосфорно-кальциевого обмена на фоне лечения выявлено достоверное увеличение уровней щелочной фосфатазы и фосфора. В то же время уровень ионизированного кальция практически не изменился, его достоверное снижение в пределах нормальных значений (с $1,15 \pm 0,06$ до $1,12 \pm 0,04$ ммоль/л) выявлено лишь через 6 мес терапии ($p=0,025$; $n=24$).

В последнее время с расширением показаний к терапии ГР при состояниях, не сопровождающихся

СТГ-дефицитом, встал вопрос и о его применении при идиопатической низкорослости. На данный момент накоплено много данных об эффективности и безопасности лечения ГР детей с идиопатической низкорослостью [11–25]. Однако в нашей стране до настоящего времени проведено лишь одно подобное исследование, оценивающее эффективность терапии ГР в расчетной дозе 12 МЕ/м²/нед (примерно 0,05 мг/кг/сут) в течение 3–6 мес у 29 детей с семейной низкорослостью, из которых лишь 20 детей закончили 6-месячный курс [26]. Наше исследование является более длительным (2-летним), дозозависимым, проводимым на фоне длительного мониторинга биохимических параметров.

Предполагается, что при идиопатической низкорослости снижена чувствительность к собственному СТГ. Парциальная резистентность к СТГ преодолевается добавлением экзогенного ГР в заместительных дозах (плюс частично подавленная собственная спонтанная секреция СТГ) [27]. Ранее было показано, что у большинства детей увеличение скорости роста происходит даже на заместительной дозе (0,033 мг/кг/сут), но оно значительно выше на больших дозах. В то же время чрезмерно большие дозы (0,07 мг/кг/сут и выше) приводят к быстрому прогрессированию костного созревания и сводят на нет эффективность терапии [7, 22, 28].

Наши результаты аналогичны зарубежным данным [11–13, 16, 22, 29]. Лечение рГР в течение 6–24 мес в расчетных дозах 0,033 и 0,05 мг/кг/сут детей с идиопатической низкорослостью сопровождалось повышением скорости роста и улучшением (или даже нормализацией в течение столь короткого промежутка времени) ростовых показателей. Было обнаружено, что главными факторами, определяющими эффект лечения, являются возраст начала терапии и получаемая доза.

Большая эффективность терапии у детей младшего возраста, наблюдаемая нами, показана и другими авторами [11–13, 16, 22, 29]. В то же время при начавшемся пубертате эффективность терапии значительно снижается. В связи с этим в соответствии с международным консенсусом 2008 г. рекомендуется более раннее начало ростостимулирующей терапии, оптимальным возрастом считается период от 5 лет до раннего пубертата [1].

Лечение детей, получавших более высокую дозу гормона роста, было более эффективно. Однако, полученные различия между группами, были не всегда достоверны. Корреляционная зависимость эффективности терапии от дозы рГР наблюдалась нами только при анализе абсолютной скорости роста через 1 год лечения ($r=0,32$, $p=0,043$; $n=41$). Возможной причиной этого является большая вариабельность клинического эффекта, наблюдаемая у разных детей, в совокупности со сравнительно небольшим объемом столь гетерогенной выборки. В любом случае дозо-

Таблица 5. Динамика уровня ИФР-1 (SDS) на фоне терапии рГР

Группа	До лечения	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Общая	-1,58±1,44 (-4,69—2,09) n=52	0,68±1,67 (-4,33—4,06) n=35 $p_{1,2-0}=0,00000$	0,63±1,29 (-1,65—4,92) n=27 $p_{1,2-0}=0,00000$	1,59±1,16 (0,10—3,39) n=12 $p_{1,2-0}=0,000023$	1,67±1,91 (-1,03—5,58) n=11 $p_{1,2-0}=0,00006$
1-я (0,033 мг/кг/сут)	-1,51±1,49 (-4,19—2,09) n=35	0,54±1,81 (-4,33—4,06) n=23 $p_{1-0}=0,00000$	0,62±1,61 (-1,65—4,92) n=16 $p_{1-0}=0,00000$	1,49±1,14 (0,10—2,90) n=8 $p_{1-0}=0,00029$	0,51±1,35 (-1,03—2,71) n=6 $p_{1-0}=0,0019$
2-я (0,05 мг/кг/сут)	-1,65±1,38 (-4,69—1,29) n=17	0,94±1,39 (-1,41—3,63) n=12 $p_{2-0}=0,00045$	0,65±0,70 (-0,49—2,22) n=11 $p_{2-0}=0,0018$	1,80±1,35 (0,15—3,39) n=4 $p_{2-0}=0,023$	3,07±1,54 (1,58—5,58) n=5 $p_{2-0}=0,032$
Достоверность различий между группами	$p_{1-2}>0,05$	$p_{1-2}>0,05$	$p_{1-2}>0,05$	$p_{1-2}>0,05$	$p_{1-2}=0,023$

Таблица 6. Динамика биохимических показателей на фоне терапии рГР

Показатель	До лечения	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,5 (3,2—5,5) n=36	4,8±0,9 (1,7—6,2) n=33 $p>0,05$	4,7±0,5 (3,5—5,9) n=26 $p>0,05$	4,9±0,5 (4,2—5,5) n=13 $p>0,05$	4,9±0,6 (4,0—6,1) n=12 $p>0,05$
ИРИ, мкЕд/мл	4,3±3,3 (0,4—11,3) n=17	5,3±3,6 (0,2—13,7) n=25 $p>0,05$	5,7±3,4 (0,6—12,2) n=14 $p>0,05$	5,4±3,2 (2,2—10,6) n=6 $p>0,05$	8,4±3,7 (2,9—13,2) n=7 $p>0,05$
HbA1c, % (норма<6)	5,3±0,2 (4,9—5,6) n=24	5,5±0,4 (4,3—6,4) n=34 $p>0,05$	5,5±0,3 (4,8—6,0) n=24 $p=0,024$	5,4±0,2 (5,1—5,7) n=12 $p>0,05$	5,4±0,4 (4,5—5,9) n=12 $p>0,05$
Индекс Каго (норма>0,3)	2,2±2,4 (0,5—9,5) n=16	2,2±4,8 (0,3—24,0) n=23 $p>0,05$	1,5±1,9 (0,4—7,7) n=13 $p>0,05$	1,3±0,7 (0,5—2,1) n=6 $p>0,05$	0,7±0,5 (0,4—1,6) n=5 $p>0,05$
Холестерин, ммоль/л	4,4±0,8 (2,8—6,1) n=36	4,4±0,7 (3,1—5,7) n=33 $p>0,05$	4,2±0,7 (2,7—6,0) n=26 $p>0,05$	4,3±0,6 (3,5—5,5) n=12 $p>0,05$	4,5±0,9 (3,2—6,4) n=14 $p>0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,58±0,30 (0,90—2,04) n=30	1,50±0,30 (0,93—2,02) n=30 $p>0,05$	1,51±0,37 (0,77—2,33) n=19 $p>0,05$	1,65±0,38 (1,02—2,16) n=11 $p>0,05$	1,42±0,20 (0,98—1,75) n=11 $p>0,05$
ЛПНП, ммоль/л	2,58±0,68 (1,10—4,30) n=32	2,46±0,56 (1,40—3,66) n=31 $p>0,05$	2,50±0,78 (1,00—4,80) n=21 $p>0,05$	2,39±0,55 (1,20—3,10) n=11 $p>0,05$	2,62±0,55 (1,79—3,81) n=10 $p>0,05$
Триглицериды, ммоль/л	0,7±0,3 (0,3—1,6) n=35	0,8±0,3 (0,4—1,6) n=32 $p>0,05$	0,8±0,5 (0,3—2,8) n=24 $p>0,05$	0,8±0,4 (0,4—2,0) n=12 $p>0,05$	1,0±0,6 (0,4—2,5) n=14 $p>0,05$
Индекс атерогенности (норма <4)	2,9±0,7 (1,6—4,7) n=29	2,9±0,7 (1,8—4,9) n=29 $p>0,05$	3,0±1,1 (1,8—6,0) n=18 $p>0,05$	2,8±0,6 (2,0—4,1) n=11 $p>0,05$	3,1±0,9 (1,8—5,3) n=11 $p>0,05$
Ионизированный Са, ммоль/л	1,15±0,06 (1,08—1,28) n=17	1,12±0,04 (1,06—1,32) n=24 $p=0,025$	1,14±0,03 (1,09—1,20) n=13 $p>0,05$	1,15±0,06 (1,08—1,24) n=8 $p>0,05$	1,15±0,05 (1,10—1,22) n=9 $p>0,05$
Фосфор, ммоль/л	1,66±0,16 (1,30—2,00) n=26	1,81±0,17 (1,40—2,20) n=26 $p=0,028$	1,77±0,16 (1,44—2,00) n=19 $p=0,0025$	1,76±0,18 (1,48—2,10) n=12 $p=0,025$	1,70±0,19 (1,36—1,90) n=9 $p>0,05$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	457±128 (197—725) n=30	641±206 (273—1171) n=27 $p=0,00026$	674±194 (463—1030) n=16 $p=0,0007$	674±190 (454—1035) n=9 $p=0,00082$	690±270 (413—1263) n=8 $p=0,068$
АлАТ, Ед/л	15,7±8,6 (6,3—43,0) n=32	17,3±7,4 (8,8—41,8) n=28 $p>0,05$	15,8±4,5 (8,8—23,9) n=20 $p>0,05$	18,4±4,4 (12,2—28,0) n=9 $p>0,05$	13,4±4,8 (6,3—20,7) n=9 $p>0,05$
АсАТ, Ед/л	35,4±18,2 (12,0—93,2) n=32	33,4±6,7 (25,2—55,1) n=28 $p>0,05$	31,3±8,2 (18,4—49,9) n=21 $p>0,05$	32,5±5,4 (26,0—44,4) n=9 $p>0,05$	27,0±7,2 (12,0—37,0) n=9 $p>0,05$
Общий белок, г/л	73,9±4,2 (65,0—82,3) n=35	74,4±4,2 (67,8—81,1) n=27 $p>0,05$	74,7±4,1 (64,8—81,4) n=21 $p>0,05$	77,7±7,2 (68,0—89,9) n=10 $p>0,05$	75,2±3,4 (69,3—80,8) n=11 $p>0,05$

зависимый эффект лечения не вызывает сомнений. Оптимальной дозой для лечения идиопатической низкорослости считается 0,05 мг/кг/сут [1].

Нами не было выявлено какой-либо корреляционной связи между исходным уровнем ИФР-1 и эффективностью лечения. По данным международного консенсуса 2008 г., сниженный/нормальный уровень ИФР-1 не является показанием (или противопоказанием) к назначению терапии гормоном роста при идиопатической низкорослости [1].

Эффективность лечения у детей с семейной и несемейной формами низкорослости в нашем исследовании достоверно не отличалась. Некоторые авторы указывают на связь между ростовым эффектом и семейным анамнезом [29]. В то же время подразделение низкорослости на формы в зависимости от отягощенной наследственности не приводит к различной тактике лечения (в вопросе о назначении терапии и выборе дозы) у таких пациентов [1].

При анализе влияния терапии рГР на темпы костного созревания нами были получены противоречивые данные. Часть детей (10 из 35), получавших рГР, демонстрировала ускорение костного созревания (в 1,5—2 раза), у остальных 25 подобного феномена не наблюдалось. В то же время из 6 детей, не получавших лечение, у 1 ребенка также наблюдалось ускорение костного созревания в 1,5 раза. Зависимости темпов костного созревания от получаемой дозы препарата выявлено не было. Однако выявлена корреляционная зависимость динамики костного созревания от степени отставания в росте, исходного хронологического и костного возраста. Таким образом, ускорение костного созревания наблюдалось у детей старшего возраста и с меньшей степенью отставания в росте. Зависит ли прогрессирование от наличия или отсутствия терапии, неизвестно. Возможно, на индивидуальное прогрессирование костного возраста влияют другие факторы. Кроме того, необходимо отметить, что ускорение темпов костного созревания само по себе не может говорить об ухудшении ростового прогноза, так как оно не коррелирует с прогнозируемым ростом. Более того, нами наблюдалось улучшение ростового прогноза, рассчитанное по методу Bayley—Pinneau, на фоне лечения. Так или иначе, для изучения влияния терапии на конечный рост необходимо проведение длительных исследований.

Безопасность терапии рГР при идиопатической низкорослости показана во многих исследованиях [18, 21, 23]. Частота побочных эффектов встречается при этом не чаще, а по некоторым данным даже реже, чем при лечении СТГ-дефицита [21]. Однако ввиду возможности их возникновения на фоне терапии нами проводился тщательный мониторинг биохимических показателей. При этом не наблю-

далось нарушений со стороны липидного обмена, функции печени, почек и щитовидной железы. Показатели углеводного обмена на фоне терапии оставались в пределах нормальных значений (глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин). Повышение уровня гликированного гемоглобина, наблюдаемое нами у 2 детей, не сопровождалось нарушением толерантности к глюкозе и возникновением инсулинорезистентности и снизилось до нормы через 6 мес в одном случае самостоятельно, в другом — после прекращения лечения.

Наблюдаемое на фоне лечения увеличение уровня щелочной фосфатазы в 1,5 раза происходит, вероятно, за счет увеличения ее костной фракции и является показателем ремоделирования костной ткани, а не патологического процесса [30, 31].

Результаты нашего исследования показывают эффективность и безопасность применения рГР у детей с идиопатической низкорослостью в течение 2-летнего срока. Несомненно, для оценки влияния терапии на конечный рост необходимо проведение длительного многолетнего исследования. Но даже сравнительно кратковременная (в течение 1—2 лет) терапия рГР детей даже при выраженном отставании в росте приводит к улучшению роста в подавляющем большинстве случаев и нормализации роста в 30—37% случаев, что не может положительно не отразиться на психологическом состоянии детей (повышение самооценки, снижение уровня стрессов в результате переживаний по поводу низкорослости). Хотя надо признать, что для доказательства улучшения качества жизни требуется проведение полноценного исследования с углубленной объективной оценкой психологических параметров.

Выводы

1. Ростостимулирующая терапия рГР у детей с идиопатической низкорослостью в расчетных дозах 0,033—0,05 мг/кг/сут значительно повышает скорость роста и улучшает ростовые показатели.

2. Большой эффект наблюдается при применении больших доз, однако ростовой ответ очень вариабелен (от высокой эффективности до полной резистентности).

3. В связи с большей эффективностью лечения у детей младшего возраста рекомендуется как можно более раннее начало ростостимулирующей терапии.

4. Темпы костного созревания при применении рГР в дозе 0,033—0,05 мг/кг/сут зависят не от расчетной дозы, а от возраста начала терапии и степени отставания в росте.

5. Лечение рГР в дозе 0,033—0,05 мг/кг/сут безопасно, однако требует постоянного мониторинга биохимических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:11:4210—4217.
2. Шандин А.Н., Петеркова В.А. Классификация, диагностика и лечение идиопатической низкорослости. *Пробл эндокринолог* 2009;55:4:36—44.
3. Tanner J.M., Whitehouse R.H. *Arch Dis Child* 1976;51:3:170—179.
4. Gerver W.J.M., de Bruin R. *Paediatric Morphometrics, a reference manual*. 2nd ed. University press Maastricht 2001.
5. Niklasson A., Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatr* 2008;8:8.
6. Ranke M.B. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45:Suppl 2:64—66.
7. Wit J.M., Reiter E.O., Ross J.L. *et al.* Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:2:111—135.
8. Greulich W.W., Pyle S.I. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford 1959.
9. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:239:13—23.
10. Lofqvist C., Andersson E., Gellander L. *et al.* Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:12:5870—5876.
11. Bakker B., Frane J., Anhalt H. *et al.* Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2:352—357.
12. Bryant J., Baxter L., Cave C.B., Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD004440.
13. Finkelstein B.S., Imperiale T.F., Speroff T. *et al.* Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:3:230—240.
14. Hintz R.L. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: clinical studies. *Growth Horm. IGF Res* 2005;15:Suppl A:S6—S8.
15. Hintz R.L., Attie K.M., Baptista J., Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;340:7:502—507.
16. Hopwood N.J., Hintz R.L., Gertner J.M. *et al.* Growth response of children with non-growth-hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. *J Pediatr* 1993;123:2:215—222.
17. Kemp S.F. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: History and demographic data from the NCGS. *Growth Horm. IGF Res* 2005;15:Suppl A:S9—S12.
18. Kemp S.F., Kuntze J., Attie K.M. *et al.* Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:9:5247—5253.
19. Leschek E.W., Rose S.R., Yanovski J.A. *et al.* Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:7:3140—3148.
20. Moore W.V., Moore K.C., Gifford R. *et al.* Long-term treatment with growth hormone of children with short stature and normal growth hormone secretion. *J Pediatr* 1992;120:5:702—708.
21. Quigley C.A., Gill A.M., Crowe B.J. *et al.* Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:9:5188—5196.
22. Rekers-Mombarg L.T., Massa G.G., Wit J.M. *et al.* Growth hormone therapy with three dosage regimens in children with idiopathic short stature. European Study Group Participating Investigators. *J Pediatr* 1998;123:3:Pt 1:455—460.
23. Saenger P., Attie K.M., DiMartino-Nardi J. *et al.* Metabolic consequences of 5-year growth hormone (GH) therapy in children treated with GH for idiopathic short stature. Genentech Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:9:3115—3120.
24. Wit J.M., Rekers-Mombarg L.T.; Dutch Growth Hormone Advisory Group. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2:604—611.
25. Wit J.M., Rekers-Mombarg L.T., Cutler G.B. *et al.* Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005;146:1:45—53.
26. Солтаханов Э.М. Семейная низкорослость: патогенез, оптимизация методов диагностики и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1996.
27. Wit J.M., Clayton P.E., Rogol A.D. *et al.* Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm. IGF Res* 2008;18:2:89—110.
28. Kamp G.A., Waelkens J.J., de Muinck Keizer-Schrama S.M. *et al.* High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 2002;87:3:215—220.
29. Ranke M.B., Lindberg A., Price D.A. *et al.* Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;68:2:53—62.
30. Crofton P.M., Stirling H.F., Kelnar J.H. Bone alkaline phosphatase and height velocity in short normal children undergoing growth-promoting treatment: longitudinal study. *Clin Chem* 1995;41:5:672—678.
31. Crofton P.M., Stirling H.F., Schonau E., Kelnar C.J. Bone alkaline phosphatase and collagen markers as early predictors of height velocity response to growth-promoting treatments in short normal children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;44:4:385—394.